

他山之石 何以攻玉:从脑出血国际临床研究现状看我国的规范化治疗

游潮

【摘要】 自发性脑出血病死率和病残率较高,但缺乏有效的治疗策略。我国的脑出血相关研究与国际先进水平存在一定差距。近年国际上的一系列临床研究从不同角度探讨脑出血的治疗方式,对我国脑出血研究和规范化治疗具有十分重要的参考价值。我国的脑出血临床治疗经验和研究成果要想走向世界,必须开展高质量的临床试验。四川大学华西医院神经外科正在开展 INTERACT3 试验,以及准备开展 STICH III 试验,希望能够推动中国脑出血研究事业的进步。

【关键词】 脑出血; 治疗; 临床试验; 中国; 综述

How to use stones from other hills to polish our own jade: evaluating standardized treatment of intracerebral hemorrhage in China based on the current international clinical research

YOU Chao

Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China
(Email: youchao@vip.126.com)

【Abstract】 Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) has high mortality and disability rate, but the effective treatment strategy is still lacking. There is a certain gap between the Chinese and the international ICH research. In recent years, a series of international clinical studies have explored the ICH treatment based on different strategies, which provides very important references for the research and standardized treatment of ICH in China. High-quality clinical trials are necessary to exchange between China and other countries. Department of Neurosurgery of West China Hospital, Sichuan University is carrying out Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial 3 (INTERACT3) and preparing to carry out International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage III (STICH III), hoping to promote the progress of ICH research in China.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Therapy; Clinical trial; China; Review

Conflicts of interest: none declared

自发性脑出血病死率和病残率较高,严重威胁人类健康,但目前尚无有效的治疗策略^[1]。2017年5月,笔者带领四川大学华西医院神经外科脑出血研究团队前往美国马里兰州巴尔的摩市参加第6届世界脑出血大会(WICH),并应邀进行了《中国脑出血外科治疗现状》的大会报告,该议题引起与会各国学者的激烈讨论,使原本10分钟的讨论环节延长至90分钟。争议焦点集中于深部脑出血是否应该

进行外科手术治疗、最佳手术方式、挽救生命与恢复功能孰轻孰重(中西方治疗理念之差异),这些争论说明中国采用立体定向穿刺抽吸引流术治疗脑出血的相关临床研究引起国际关注。遗憾的是,我们至今尚未形成具有说服力的多中心临床试验证据,且缺乏国际交流。我国开展脑出血神经内外科综合治疗已达数十年之久,积累了丰富的临床经验,无论是药物治疗、开颅血肿清除术,还是业已成熟并在临床广泛应用的立体定向穿刺抽吸引流术,均挽救了无数患者的生命,我们取得的这些宝贵经验或教训应该及时介绍给外国同行,因此亟待开展严谨、系统的多中心临床试验,以期获得国际同行

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.02.001

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经外科,

Email:youchao@vip.126.com

的认可。

应该承认,我国的脑出血研究与国际先进水平尚存在一定差距。子曰:“见贤思齐焉”,近年国际上开展的一系列临床研究从不同角度探讨了脑出血的治疗方式,且部分研究已经完成并公布结果,对我国的脑出血研究和规范化治疗具有十分重要的参考价值。

外科手术治疗方面,英国 Mendelow 教授团队开展的 STICH (International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) 系列研究可谓先驱,该研究虽未限定手术方式,但仍以开颅血肿清除术为主,遗憾的是其结果并未证实早期外科手术可使脑出血患者获益^[2-3]。针对这一研究结果,笔者曾与 Mendelow 教授进行过交流,他认为可能是由于开颅手术损伤较大,与清除血肿的收益相抵消;但笔者认为该研究宽泛的纳入标准和参差不齐的手术质量可能是影响其最终结果的重要因素,Mendelow 教授表示赞同。此后,有学者提出微创手术可能改善脑出血患者之预后^[4],其中以美国 Hanley 教授团队开展的 MISTIE (Safety and Efficacy of Minimally Invasive Surgery plus Alteplase in Intracerebral Hemorrhage Evacuation) 系列研究较具代表性。他们于影像引导下微创穿刺抽吸引流术联合 rt-PA 溶栓治疗脑出血,经临床观察证实其治疗方法安全,但对改善神经功能预后无益^[5-6];其后开展的 MISTIE III 试验显示,术后残留血肿量 < 15 ml 的患者预后良好,证实提高手术质量对于改善预后至关重要^[7]。该项研究结果与笔者多年来一直倡导的脑出血外科手术理念具有一致性。笔者曾多次与 Hanley 教授探讨有关脑出血外科手术治疗的相关适应证、手术方式和预后评价等问题,他对中国的相关研究充满期待。目前神经内镜技术越来越受到关注,美国 Vespa 教授团队开展的 ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography - Guided Endoscopic Surgery) 研究显示,于 CT 引导下神经内镜手术可以安全清除脑血肿,但是否能够改善神经功能尚待进一步的临床证据^[8]。虽然我国目前在脑出血的外科手术方面积累了一定的临床经验,但仍缺乏具有国际影响力的大型临床试验,因此亟待开展高质量的多中心临床研究,严格手术适应证、制定规范化手术模式以提高手术质量,进而探究脑出血外科手术治疗的临床价值。

关于早期强化降压治疗,澳大利亚 Anderson 教

授团队开展的 INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial) 系列试验结果率先证实:脑出血患者早期施行强化降压治疗安全^[9]。尤其令人振奋的是,后续开展的 INTERACT2 试验采用改良 Rankin 量表 (mRS) 进行有序回归分析结果显示,强化降压组发病后 90 天神经功能预后显著优于标准降压组^[10]。基于该项系列试验结果,2015 年美国心脏协会 (AHA)/美国卒中协会 (ASA) 指南均推荐:脑出血患者收缩压降至 140 mm Hg 以下是安全的,而且可以有效改善神经功能预后^[11]。至此,似乎看到了脑出血内科保守治疗的曙光。然而,美国 Qureshi 教授团队开展的 ATACH - 2 (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage-2) 研究并未取得早期强化降压治疗可以改善患者预后的结论,而且强化降压组发病 7 天内肾脏不良事件发生率显著增加^[12]。略感失望之余,我们应该清醒地认识到,上述两项研究结果所存在的差异可能源自血压控制策略不同,强化降压治疗的潜在收益被增加的手术相关并发症所抵消,而 ATACH-2 研究强化降压治疗过低的目标血压值可能是其阴性结果的主要原因^[13]。由此可见,脑出血早期进行的强化降压治疗有必要确定合理的目标血压值^[14],笔者和 Anderson 教授牵头开展的国际多中心整群随机对照临床试验——INTERACT3 试验将对这一问题进行深入探讨,目前正在进行中。

药物治疗也进行了一些有益的探索。英国 Sprigg 教授团队开展的 TICH-2 (Tranexamic Acid for Hyperacute Primary IntraCerebral Haemorrhage) 研究采用氨甲环酸治疗脑出血,其结果显示,氨甲环酸组患者早期病死率和严重不良事件发生率下降,但该药未能改善患者发病 90 天时的神经功能^[15]。美国 Selim 教授团队开展的 i-DEF (Deferoxamine Mesylate in Patients with Intracerebral Haemorrhage) 研究采用去铁胺甲磺酸酯治疗脑出血,亦未获得神经功能改善的预后^[16]。这一个接一个的阴性结果,让我们不禁感慨“行路难! 行路难! 多歧路,今安在?”,但我们仍坚信“长风破浪会有时,直挂云帆济沧海”,进一步开展相关基础研究与临床试验,继续探索脑出血的有效治疗药物。

从上述脑出血国际临床研究现状看,我国脑出血的临床治疗经验和研究成果要想走向世界,必须开展高质量的临床试验,这就需要卓越的领军人

物、专业的研究团队和有效的合作机制。一方面,不断追踪国际最新研究成果,积极与国外著名研究团队交流合作,充分学习他们的先进经验;另一方面,不妄自菲薄,充分相信我国脑出血研究的能力和潜力。目前,国内学者在脑出血影像学研究方面已达到世界先进水平,取得了“混合征”^[17]、“黑洞征”^[18]、“岛征”^[19]等具有里程碑意义的研究成果,极大地推动了国内外脑出血临床研究的发展,其成功经验值得我们学习与借鉴。四川大学华西医院神经外科联合国内外多所医疗中心正在开展 INTERACT3 试验,以及准备开展 STICH III 试验,希望国内一系列临床研究的开展能够推动中国脑出血研究事业的进步。我们深知,脑出血的相关研究任重而道远。2022 年,第 8 届世界脑出血大会将由四川大学华西医院承办,在四川省成都市召开,期待届时中国学者有丰硕的研究成果向世界展示!

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management [J]. *Lancet*, 2018, 392:1257-1268.
- [2] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365:387-397.
- [3] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 382:397-408.
- [4] Ziai W, Nyquist P, Hanley DF. Surgical strategies for spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Semin Neurol*, 2016, 36:261-268.
- [5] Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, Bistran-Hall AJ, Mayo SW, Keyl P, Gandhi D, Morgan TC, Ullman N, Mould WA, Carhuapoma JR, Kase C, Ziai W, Thompson CB, Yenokyan G, Huang E, Broaddus WC, Graham RS, Aldrich EF, Dodd R, Wijman C, Caron JL, Huang J, Camarata P, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Martin N, Awad I, Zuccarello M; MISTIE Investigators. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:1228-1237.
- [6] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, Mayo SW, Bistran-Hall AJ, Gandhi D, Mould WA, Ullman N, Ali H, Carhuapoma JR, Kase CS, Lees KR, Dawson J, Wilson A, Betz JF, Sugar EA, Hao Y, Avadhani R, Caron JL, Harrigan MR, Carlson AP, Bulters D, LeDoux D, Huang J, Cobb C, Gupta G, Kitagawa R, Chicoine MR, Patel H, Dodd R, Camarata PJ, Wolfe S, Stadnik A, Money PL, Mitchell P, Sarabia R, Harnof S, Barzo P, Unterberg A, Teitelbaum JS, Wang W, Anderson CS, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Ziai W, Zuccarello M, Awad IA; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393:1021-1032.
- [7] Awad IA, Polster SP, Carrión-Penagos J, Thompson RE, Cao Y, Stadnik A, Money PL, Fam MD, Koskimäki J, Girard R, Lane K, McBee N, Ziai W, Hao Y, Dodd R, Carlson AP, Camarata PJ, Caron JL, Harrigan MR, Gregson BA, Mendelow AD, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE III Trial Investigators. Surgical performance determines functional outcome benefit in the Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) procedure [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84:1157-1168.
- [8] Vespa P, Hanley D, Betz J, Hoffer A, Engh J, Carter R, Nakaji P, Ogilvy C, Jallo J, Selman W, Bistran-Hall A, Lane K, McBee N, Saver J, Thompson RE, Martin N; ICES Investigators. ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography - Guided Endoscopic Surgery) for brain hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2016, 47:2749-2755.
- [9] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7:391-399.
- [10] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:2355-2365.
- [11] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46:2032-2060.
- [12] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JI, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW; ATACH - 2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:1033-1043.
- [13] Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, Foster L, Palesch YY, Wang Y, Sakai N, Hara T, Hsu CY, Itabashi R, Sato S, Fukuda-Doi M, Steiner T, Yoon BW, Hanley DF, Qureshi AI; ATACH - 2 Trial Investigators. Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85:105-113.
- [14] Kapinos G, Hanley DF Jr. The systolic blood pressure sweet spot after intracerebral hemorrhage: 130 mm Hg [J]? *Neurology*, 2018, 91:495-496.
- [15] Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R,

- Berezki D, Beridze M, Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czlonkowska A, Dineen RA, Duley L, Egea - Guerrero JJ, England TJ, Krishnan K, Laska AC, Law ZK, Ozturk S, Pocock SJ, Roberts I, Robinson TG, Roffe C, Seiffge D, Scutt P, Thanabalan J, Werring D, Whyne D, Bath PM; TICH - 2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage (TICH - 2): an international randomised, placebo - controlled, phase 3 superiority trial [J]. Lancet, 2018, 391:2107-2115.
- [16] Selim M, Foster LD, Moy CS, Xi G, Hill MD, Morgenstern LB, Greenberg SM, James ML, Singh V, Clark WM, Norton C, Palesch YY, Yeatts SD; i - DEF Investigators. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2019, 18:428-438.
- [17] Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, Chen JJ, Zhang LJ, Qin XY, Xie P. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2015, 46: 2119-2123.
- [18] Li Q, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, Wei X, Xie P. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2016, 47:1777-1781.
- [19] Li Q, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, Li R, Cao D, Zhu D, Wei X, Xie P. Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2017, 48:3019-3025.
- (收稿日期:2021-02-10)
(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 白细胞介素-33 interleukin-33(IL-33)
变异系数 coefficient of variation(CV)
标准差 standard deviation(SD)
层粘连蛋白 $\alpha 4$ laminin $\alpha 4$ (LAM $\alpha 4$)
常染色体显性遗传性多囊肾
autosomal dominant polycystic kidney disease(ADPKD)
单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
S-100B 蛋白 S-100B protein(S-100B)
低密度脂蛋白受体 low density lipoprotein receptor(LDLR)
低密度脂蛋白受体相关蛋白 1
low density lipoprotein receptor-related protein 1(LRP1)
第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
 β -淀粉样蛋白 amyloid β -protein(A β)
反转恢复序列 inversion recovery sequence(IR)
风险比 hazard ratio(HR)
改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
钙结合蛋白 calcium-binding proteins(CaBP)
干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
甘露糖受体 mannose receptor(MR)
高迁移率族蛋白 1 high-mobility group box 1(HMGB1)
国际头痛协会 International Headache Society(IHS)
过氧化物酶体增殖物激活受体 γ
peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)
海绵状血管畸形 cavernous malformation(CM)
核因子- κB nuclear factor- κB (NF- κB)
Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
活性氧 reactive oxygen species(ROS)
基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
脊膜丛 choroid plexus(CP)
家族性高胆固醇血症 familial hypercholesterolemia(FH)
校正风险比 adjusted hazard ratio(aHR)
- 窖蛋白 caveolin 1(Cav-1)
紧密连接 tight junctions(TJs)
紧密连接黏附分子 junctional adhesion molecules(JAMs)
精氨酸酶 1 arginase 1(Arg1)
 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 $\alpha 1$ -antitrypsin($\alpha 1$ -AT)
赖氨酰氧化酶 lysyl oxidase(LOX)
连续变异 successive variation(SV)
磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)
颅内出血 intracranial hemorrhage(ICH)
绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)
美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
美国心脏协会 American Heart Association(AHA)
美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)
脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)
脑海绵状血管畸形蛋白 2
cerebral cavernous vascular malformation protein 2(CCM2)
脑海绵状血管瘤 cerebral cavernous malformations(CCM)
脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)
内皮-间充质转化
endothelial-to-mesenchymal transition(EndoMT)
内皮细胞 endothelial cells(EC)
欧洲卒中促进会 European Stroke Initiative(EUSI)
欧洲卒中组织 European Stroke Organization(ESO)
皮质-皮质下微出血 cortico-subcortical microbleeds(csMB)
平均绝对变化值 mean absolute change(MAC)
葡萄糖调节蛋白 75 glucose regulated protein 75(GRP75)
3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)
3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶
3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase(HMGCR)